

Taina Methuen

LL

Ylilääkäri, Fimea

Tiina Palomäki

FT

Erikoistutkija, Fimea
EMAn Pitkälle kehittyneiden terapioiden
komitean (CAT) jäsen

Ensimmäinen lapsille tarkoitettu geeniterapiavalmiste sai myyntiluvan

Strimvelis on tarkoitettu harvinaisen perinnöllisen adenosiinideaminaasin puutteesta johtuvan vaikean kombinoidun immuunivajauksen (ADA-SCID) hoitoon, kun käytettävissä ei ole sopivaa ihmisen leukosyyttiantigeenien (HLA) suhteen yhteensopivaa kantasolujen sukulaisuovuttajaa. Ilman tehokasta hoitoa sairaat lapset yleensä menehtyvät parin vuoden iässä.

ADA-SCID on erittäin harvainen ja vaikea perinnöllinen immuunipuutossairaus, jossa adenosiinideaminaasientsyymiä tuottavassa geenissä on mutaatio. Tämä johtaa lymfosyyttien ADA-entsyymien puutokseen. ADA-SCID-potilaiden immuunijärjestelmä ei toimi kunnolla, ja ilman tehokasta hoitoa he harvoin elävät kahta vuotta pidempään.

Strimvelis on autologinen geeniterapiavalmiste. Se koostuu luuytimestä rikastetuista CD34+-soluista, joihin on retrovirusvektorin avulla siirretty ihmisen ADA-entsyymiä koodaava sekvenssi.

Valmistus, antotapa ja vaikutusmekanismi

Strimvelis-hoitoa voidaan antaa vain erikoistuneessa elinsiirtokeskuksessa. Strimvelis-lääkevalmisteen tuottamiseksi potilaalta otetaan luuydinnäyte. Luuydinsoluista kerätään CD34+-kantasoluja, joista erilaistuu lymfosyyttejä. Näihin CD34+-soluihin siirretään toimiva ADA-geeni käyttämällä retrovirusvektoria, jota on muunneltu geneettisesti siten, että se voi kuljettaa ADA-geenin soluihin aiheuttamatta ihmiselle virussairauksia.

Ennen Strimvelis-hoitoa potilaan luuytimen epänormaalit kantasolut

tuhotaan busulfaanilla. Kun Strimvelis annetaan potilaalle laskimon kautta, se kulkeutuu verenkierron mukana luuytimeen, jossa CD34+-solut alkavat kasvaa ja muodostaa normaaleja lymfosyyttejä, jotka voivat tuottaa ADA:ta. Nämä lymfosyytit parantavat potilaan kykyä torjua infektioita ja poistavat immuunijärjestelmään liittyvän sairauden oireita. Vaikutusten odotetaan kestävän koko potilaan eliniän. Strimvelis on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Muuntogeeniset solut tuottavat ADA-entsyymiä farmakologisesti

aktiivisina pitoisuuksina. Tutkimuksissa ADA-aktiivisuus pysyi suurentuneena koko kolme vuotta kestäneen seurannan ajan.

Vuoden kuluttua hoidosta 28 % perifeerisen veren CD19+ B-soluista ja 73 % CD3+ T-soluista oli ADA-entsyymiä tuottavia siirretyistä muuntogeenisistä CD34+ soluista erilaistuneita soluja. Kolmen vuoden kuluttua vastaavat osuudet olivat 30 % ja 67 %.

Kliininen teho

Strimvelis-hoidon tehoa arvioitiin kolmen vuoden avoimessa prospektiivisessä tutkimuksessa, johon osallistui 12 ADA-SCID-lapsipotilasta, joilla ei ollut HLA-yhteensopivaa kantasolujen sisarusluovuttajaa ja joille PEG-ADA-entsyymikorvaushoito ei tuonut riittävää hoitovastetta tai he eivät sietäneet hoitoa tai sitä ei ollut saatavilla. Lasten iät vaihtelivat kuudesta kuukaudesta noin kuuteen vuoteen.

Kaikkien keskeisessä tutkimuksessa hoitoa saaneiden 12 potilaan, ja myös yhdistetyssä analyysissä mukana olleiden 18 potilaan, elossaolo-osuus oli 100 %, ja seuranta-ajan mediaani oli noin 7 vuotta. Tässä keskeisessä potilasjoukossa elossaolo-osuus ilman interventiota (ilman PEG-ADA-hoidon uudelleenaloittamisen tai kantasolusiirron tarvetta) oli 92 % (11 potilasta 12:sta) ja yhdistetyssä potilasjoukossa 82 % (14 potilasta 17:stä). Kolme poti-



©iStock/from2015

lasta sai PEG-ADA-hoitoa pitkäaikaisesti, ja heistä kaksi sai myöhemmin kantasolusiirteen sopivalta sisarusluovuttajalta, ja yksi jatkoi pitkäaikaisista PEG-ADA-hoitoa.

Vaikeat infektiot olivat vähentyneet, T-lymfosyyttien (CD3+) määrä oli suurentunut ja kaikkien potilaiden laskimoveren punasolujen deoksadenosiinukleotidi (RBC dAXP) -pitoisuudet olivat patologisen tason (> 100 nmol/ml) alapuolella lähtötilanteen jälkeen.

Haittavaikutukset

Strimvelis-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 18 potilaalla, ja seuranta-ajan mediaani oli 7 vuotta. Yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli

kuume. Vakavia haittavaikutuksia olivat autoimmuunisairaudet, kuten hemolyyttinen anemia, aplastinen anemia, hepatiitti, trombosytopenia ja Guillain-Barrén oireyhtymä. Keskeisessä tutkimuksessa hoidetuilla potilailla vaikeiden infektioiden esiintyvyys pieneni koko seurantajakson ajan.

Yhtään leukemia- tai myelodysplasia-tapausta ei ole raportoitu Strimvelis-hoidon jälkeen. Leukeemisen transformaation riski on kuitenkin mahdollinen Strimvelis-hoidon jälkeen, joten potilaiden tilaa seurataan pitkäaikaisesti hoidon jälkeen.

Pohdinta

Strimvelis-hoidon pitkäaikaista tehoa, turvallisuutta ja vasteen kestoa ADA-SCID-potilaiden hoidossa ei tunneta. Siksi myyntiluvan haltijan on jatkossa toimitettava lisätietoa Strimvelis-hoidon hyödyistä ja haitoista, jota saadaan prospektiivisesta kliinisestä tutkimuksesta. Euroopan lääkevirasto (EMA) arvioi vähintään joka toinen vuosi uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon. Lopullinen kliininen raportti pitää toimittaa sen jälkeen, kun 50. potilas on ollut seurannassa 15 vuotta. Strimvelis-lääkevalmisteseen kohdistuu myös lisäseuranta, koska siitä on toistaiseksi tietoa rajallisesti. Tällä tavalla voidaan saada nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. ●

STRIMVELIS-GEENITERAPIAVALMISTE

on saanut harvinaislääkestatuksen vuonna 2005 ja myyntiluvan 26.5.2016.

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdeltä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenvedo välilehdeltä Product information.

Tiivistelmä harvinaislääkekomitean Strimvelis-valmistetta koskevasta lausunnosta löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation.

